



乳癌および乳頭腫の発生部位と組織構築-形態学的ならびに組織化学的研究-

著者	大内 憲明
号	915
発行年	1984
URL	http://hdl.handle.net/10097/25377

氏 名（本籍） おお うち のり あき
大 内 憲 明

学 位 の 種 類 医 学 博 士

学位記番号 医博第 915 号

学位授与年月日 昭和 59 年 3 月 27 日

学位授与の要件 学位規則第5条第1項該当

研究科専攻 東北大学大学院医学研究科
(博士課程) 外科学系専攻

学位論文題目 乳癌および乳頭腫の発生部位と組織構築
— 形態学的ならびに組織化学的研究 —

(主 查)

論文審査委員 教授 葛西 森 夫 教授 京 極 方 久

教授 高 橋 徹

論文内容要旨

目 的

乳管には乳頭腫、乳頭腫症など一連の増殖性病変が発生するが、その発生部位、悪性化の可能性、癌との鑑別診断など、臨床病理学的に重要な問題が十分に解明されておらず、外科的治療方針の確立を困難にしている。本研究ではまず、乳頭腫と乳癌の発生部位および乳頭腫からの癌発生の可能性を明らかにすることを目的として、腫瘍と乳管系の3次元復構を行った。さらに上述の研究結果に基づき、末梢乳管に発生した乳頭腫、乳管内癌などを対象として、組織構築の形態学的ならびに組織化学的解析を行った。後者はとくに細胞の悪性化に伴う組織構築の改変——すなわち乳癌の構造異型——を解明することにより、乳癌と乳頭腫の組織学的診断基準の確立をめざしたものである。

I 乳癌と乳頭腫の発生部位

I - i 材料と方法

乳管腺葉区域切除術で得られた乳管内乳頭腫27例を用いて、5 μ の厚さで50 μ 毎の準連続切片を各例200ないし300枚作製した。Azan-Mallory またはHE染色後、顕微投影装置下に腫瘍と乳管系を3次元復構した。乳管系の名称を乳頭開口部より collecting duct, lactiferous sinus, segmental duct, subsegmental duct, extralobular terminal ducts (ETD), intralobular terminal ducts (ITD), ductule とし、subsegmental duct より中枢側を中心乳管 (large ducts), ETD より末梢側を末梢乳管 (terminal ductal lobular units, TDLU) と総称した。

I - ii 結 果

a) 乳頭腫の発生部位

3次元復構により孤立性乳頭腫12例、多発性乳頭腫15例の結果を得た。孤立性では11例が large ducts に、1例がTDLUに存在したのに対し、多発性では全例がTDLUを包含していた。したがって乳頭腫には中心乳管から孤立性に発生する「中心性乳頭腫」と、末梢乳管から多発性、まれに孤立性に発生する「末梢性乳頭腫」の2型が区別された。乳頭腫症はTDLUに存在し、しばしば末梢性乳頭腫と連続したため多発性乳頭腫の前病変と考えられた。

b) 乳頭腫からの癌発生と癌の発生部位

末梢性乳頭腫は16例中6例 (37.5%) の高率に癌を共存し、その中に乳頭腫と連続する癌および“cancer in papilloma”の像を確認したことから前癌病変と見なし得た。しかし、中心性乳頭腫11例に癌の共存は見られなかった。末梢性乳頭腫に共存した微小癌を対象として乳管癌の発生部位を検討した結果、癌はTDLU内のITDまたはductuleから発生することが示された。したがって、末梢乳管は癌および前癌病変の発生部位として重要であると考えられた。

II 乳癌と乳頭腫の組織構築

II-1 3次元復構による乳癌の構造異型の解析

II-1-i 材料と方法

末梢乳管に発生した乳頭腫・乳頭腫症 8 例、乳管内癌 8 例および境界領域病変 4 例の計 20 例から、厚さ 2.5μ の連続切片を各例 100 枚作製し、Azan-Mallory または HE 染色後、顕微投影装置下に腫瘍胞巣と腺腔を 3 次元復構した。

II-1-ii 結 果

乳頭腫と乳頭腫症では腺腔は連続して「ネットワーク構造」(network structure)を形成したのに対して、乳管内癌では非連続で、空胞状に分離し、「多孔質構造」(porous structure)を形成した。これは組織像に見られる乳頭腫・乳頭腫症の不規則な腺管パターン (complex glandular pattern) と、癌の篩状パターン (cribriform pattern) を 3 次元的に明らかにしたものと言える。また、境界領域病変は部分的に腺管構造を有したが、分離腺腔を認めたことから、癌に近い病変または不完全な癌と位置づけられた。

II-2 組織構築の組織化学的検討

II-2-i 材料と方法

材料は末梢性の乳頭腫 4 例、乳管内癌 4 例および浸潤性乳管癌 4 例の計 12 例で、標本の一部に正常乳腺組織を含むものを対象とした。厚さ 6μ の paraffin 切片を作製し、biotinylated lectin と avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) 法を用い、乳腺組織の lectin-binding pattern を観察した。使用した lectin は peanut agglutinin (PNA), soybean agglutinin (SBA), wheat germ agglutinin (WGA) の 3 種である。

II-2-ii 結 果

a) 各乳腺組織に対する lectin の結合部位

正常乳腺と乳頭腫では luminal border, apical cytoplasmic surface に lectin の結合をみしたが、乳管内癌ではさらに癌細胞の cell membrane, supranuclear cytoplasm, intracytoplasmic lumina に結合性を認めた。しかし、浸潤癌で見られた胞体のびまん性染色 (diffuse cytoplasmic staining) と間質の陽性反応が乳管内癌では認められず、非浸潤癌が浸潤癌より弱い細胞化学的活性をもつことが推測された。

b) 乳癌の構造異型と lectin-binding pattern の対応

乳頭腫では luminal border と apical cytoplasmic surface が不規則形で、network 状の binding-pattern を示した。一方、乳管内癌では luminal border, supranuclear cytoplasm, intracytoplasmic lumina が cribriform ないし rosette 状の binding pattern を示した。前者は 3 次元復構における腺腔のネットワーク構造に、後者は多孔質構造に対応し、細胞の癌化に伴う組織構築の改変が組織化学的に証明された。

審 査 結 果 の 要 旨

乳管内の増殖性病変について、その発生部位、孤立あるいは多発性、進展様式などを遂常の組織標本の検索から明かにすることは困難である。また乳管内癌と乳頭腫あるいは乳頭腫症とは組織学的な鑑別が難しく、従来は癌の組織学的診断の規準として細胞の異型が重視されてきた。とりわけ早期乳癌の診断は細癌異型のみでなく、組織構築の異常、すなわち構造異型の解析が必要である。

本研究ではこれらの点を解明するために、乳腺組織の連続切片から乳管系の3次元復構を行ない、また乳頭腫や乳管内癌の組織構築の3次元復構を行った。一方 avidin biotin peroxidase complex (ABC) 法による酵素抗体法を用いて乳腺組織に対する統合パターンを観察した。そして3次元復構による組織構築パターンとレクチン組織統合パターンの対応を行った。

乳管系の3次元復構から、乳頭腫は中心乳管から孤立性に発生する中心性乳頭腫と、末梢乳管から多発性に、稀には孤立性に発生する末梢性乳頭腫の2型が区別された。そして末梢性乳頭腫は37.5%の症例に癌の共存が認められ、両者の間に連続性がみられた。それで乳管内癌が末梢性乳頭腫から悪性化する可能性が見出され、また乳頭腫のない末梢乳管上皮からも発生することが確認された。

腫瘍の病巣と腺腔の3次元復構を行うと、乳頭腫では連続した腺腔のネットワーク構造が形成されるが、乳管内癌では全く非連続で空胞状に分離した多孔質構造を形成した。これは普通の組織標本の組織像にみる乳頭腫の complex glandular pattern と乳癌の cribriform pattern を3次元的に明かにしたものである。また境界病変は一部に分離腺腔を認め、癌に近い病変であると考えられた。

乳癌の構造異型を組織化学的に証明するため biotinylated lectin と avidin biotin peroxidase complex 法を用いて乳癌の lectin binding pattern を観察すると、乳頭腫では luminal border と apical cytoplasmic surface がネットワーク状に染色された。一方、乳管内癌では更に癌細胞の supranuclear cytoplasm, intracytoplasmic lumina が特異的に染色され、luminal border とともに cribriform 状, rosette 状の lectin binding pattern を呈した。これは3次元像上の乳癌の多孔質構造に対応し、細胞の悪性化に伴う組織構築の改変を組織化学的に証明したことになる。

以上、乳頭腫と乳癌の乳管系における発生部位、多発性、癌化の可能性などを3次元復構から明かにし、また癌と乳頭腫という悪性と良性の3次元的な構造の違いを組織化学的な面から裏付けたことになる。

これは、従来主として経験的な面から行われてきた病理学的診断に対して、体系的な見事に根拠を与えたこと、且つまた外科治療の選択に役立つものと考えられ、本論文は学位授与に十分に値するものと認める。